

Canales de potasio sensibles a ATP. Sulfonilureas y activadores de canales de potasio

B. Soria

Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Alicante.

Introducción

Tipos de canales de K⁺. Clasificación electrofisiológica y funcional

Los canales de K⁺ son proteínas integrales de membrana que permiten el paso selectivo a través del ion K⁺. Son ubicuos, diversos y existen más de 20 tipos distintos. Su potencial farmacológico y terapéutico está determinado por sus especiales características biofísicas, fisiológicas y distribución celular. Los canales de K⁺ pueden clasificarse a partir de su cinética de apertura-cierre, propiedades de activación e inactivación, modulación por ligandos o por voltaje y por su sensibilidad característica a una gama amplia de agentes farmacológicos¹. La tabla I expone una clasificación no exhaustiva de los canales de K⁺ (p. ej., no incluye canales regulados por volumen o activados por Na⁺).

El canal de K⁺ regulado por ATP (K_{ATP})

El adenosintrifosfato (ATP) se encuentra en las células a concentraciones superiores a las re-

queridas para mantener la actividad de las bombas iónicas y procesos contráctiles, función garantizada además por la existencia de otros depósitos intracelulares de fosfocreatina y compuestos con enlaces de alto valor energético. Por lo tanto, no parece que haya base para considerar al cociente ATP/ADP como una señal reguladora de las funciones celulares en condiciones normales. En 1983, Noma describió un nuevo tipo de canal en membranas celulares cardíacas². Se trataba de un canal que se bloqueaba cuando el ATP aumentaba en la cara citosólica del mismo. En la actualidad existen suficientes evidencias de que el ATP intracelular regula un tipo de canales de K⁺ presentes en la célula beta pancreática, músculo cardíaco, músculo liso y ciertas neuronas³. Aparte de funcionar como un sensor de glucosa (véase posteriormente) un canal con estas características puede ser de utilidad como mecanismo de protección frente a la isquemia celular en células nerviosas o en el miocardio. La isquemia induce una disminución en la concentración intracelular de ATP, como consecuencia de ello el canal estará activado y la célula se hiperpo-

TABLA I
CLASIFICACIÓN DE LOS CANALES DE K⁺

	<i>Agente farmacológico</i>		
	<i>Toxinas</i>	<i>Sintéticos</i>	<i>Iones</i>
Regulados por voltaje			
Rectificador retrasado	Dendrotoxina, Noxiustoxina	TEA, 4-AP (débil)	Ba ²⁺ , Cs ⁺
Transitorio (IA)	Dendrotoxina MCDP	9-AA, quinina	
Rectificador de entrada		TEA	Cs ⁺
Regulados por ligandos			
K _{Ca} MK	Caribdotoxina	TEA, quinina	Ba ²⁺
K _{Ca} LK	Apamina, Lq VIII	Quinina, 9AA Sulfonilureas	
K _{ATP}			
Acoplados a proteínas G			
K _{ACh}		AP	Ba ²⁺ , Cs ⁺

larizará, lo que impide la apertura de canales de Ca^{2+} y, por lo tanto, el aumento del $(\text{Ca}^{2+})_i$, lo que en condiciones de bajo ATP es extremadamente tóxico.

Caracterización bioquímica

En la actualidad se desconoce la estructura molecular del canal K_{ATP} . La metodología que se está utilizando es la purificación y determinación de las características bioquímicas del receptor de sulfonilureas sin que se conozca a ciencia cierta si el receptor de sulfonilurea y el canal K_{ATP} son una misma entidad molecular o se trata de proteínas asociadas. Mediante técnicas no desnaturizantes y el análisis de inactivación por radiación se ha estimado un peso molecular aproximado de 134-182 kD para el receptor de sulfonilurea. La secuenciación de esta proteína permitirá conocer si hay secuencias homólogas con otros canales de K^+ , en último caso si se trata del canal o de una proteína asociada.

Propiedades biofísicas y fisiológicas del K_{ATP}

Permeabilidad iónica y conductancia

El canal K_{ATP} es muy selectivo para potasio y la permeabilidad al Na^+ es prácticamente despreciable. El Rb^+ puede sustituir al K^+ con idéntica permeabilidad y ha sido utilizado como trazador del flujo a través del canal. Se trata de un canal independiente de tiempo y voltaje ya que las distribuciones de canal abierto y cerrado no cambian sustancialmente con el potencial de membrana. En presencia de 5 mM de K^+ el canal K_{ATP} de la célula beta pancreática posee una conductancia para las corrientes de salida de aproximadamente 12 pS, mientras que para las corrientes de entrada (140 mM de K^+ en la pipeta) es de unos 50 pS. La relación corriente-voltaje para el canal único muestra que el canal rectifica (en un medio simétrico las corrientes de salida son menores que las de entrada). Parece claro que la principal causa de la rectificación es el bloqueo dependiente de voltaje de las corrientes de salida por cationes intracelulares, principalmente Na^+ y Mg^{2+} . En parches escindidos se ha podido observar un segundo canal sensible a ATP. Es de menor conductancia (5 pS para corrientes de salida en 140 mM de K^+ y aproximadamente de 4 pS en condiciones fisiológicas) y del que se desconoce todavía su papel fisiológico. Por otra parte,

el canal K_{ATP} descrito en la fibra muscular lisa posee una conductancia mucho mayor (130 pS para 120 mM de K^+ intracelular y 60 mM de K^+ externo) que el K_{ATP} del músculo cardíaco y de la célula beta. Es decir, se trata de una familia heterogénea de canales de $\text{K}^{+3,4}$.

Modulación por nucleótidos

La principal propiedad de este canal es su modulación por ATP intracelular. La modulación se realiza de dos formas: bloqueo al aumentar la concentración de $\text{ATP}^{5,7}$ y mantenimiento de la actividad del canal para concentraciones más bajas^{8,9}.

Bloqueo. Este es un efecto directo de la molécula y no parece mediado por la fosforilación del canal, ya que los análogos no hidrolizables de ATP son capaces de producir un bloqueo similar en parches encendidos. La secuencia de efectividad de los derivados de adenina es: $\text{ATP} > \text{ADP} > \text{AMP} > \text{adenosina}$. Más recientemente, la utilización de un protocolo que impide el «lavado» de los canales dependientes de ATP ha permitido precisar el valor de la constante aparente de disociación en 18 μM . Parece difícil reconciliar la extraordinaria sensibilidad para el ATP del canal K_{ATP} con las concentraciones intracelulares de dicho nucleótido (normalmente en el intervalo nM). Existen varias líneas argumentales para tratar de explicar este hecho: 1) el canal está regulado por el cociente ATP/ADP . Se ha podido comprobar que ADP compite con el ATP e inhibe la inhibición; 2) este canal está también regulado por pH y por Mg^{2+} , y 3) es muy probable que la membrana plasmática esté siendo regulada por una reserva distinta que el resto de actividades citoplásmicas y que cerca de la membrana el ATP varíe de forma mucho más rápida que el ATP global. En el músculo cardíaco se demostró que los sustratos glicolíticos eran más eficaces abasteciendo el ATP necesario para bloquear el canal que los sustratos mitocondriales.

Modulación. La acción de los nucleótidos sobre este canal es compleja. Así, el ATP, que se pensó inicialmente que sólo bloqueaba el canal K_{ATP} , también reactiva los canales tras el «lavado»^{8,9}. Este efecto, al contrario de lo que ocurre con el bloqueo, parece depender del Mg^{2+} . Es decir, el ATP, que se comporta como un bloqueador a concentraciones más altas, es al mismo tiempo necesario para que el canal mantenga una probabilidad alta de apertura.

Para poderlo registrar en el modo de célula entera el interior de la pipeta debe contener 0,3 mM de ATP, lo que permite estudiar durante un largo período la conductancia del canal de potasio dependiente de ATP. Todo parece indicar que se trata de un canal con una modulación en la que participan segundos mensajeros, el potencial redox intracelular (NADPH/NADP), proteínas G, etc. En estudios realizados en la configuración de «célula abierta» en los que se mantiene la integridad del citoesqueleto y de ciertas estructuras se ha comprobado que el proceso de lavado es mucho más lento y que el ATP, incluso a concentraciones de 5 mM, no llega a bloquear completamente el canal.

Papel del canal K_{ATP} en la actividad eléctrica del músculo cardíaco y en músculo liso vascular

En 1978, Carmeliet ya indicó que el efecto más notable de la hipoxia cardíaca es el acortamiento del potencial de acción. Dicho efecto había sido descrito 20 años antes por Trautwein, Coraboeuf y otros autores. En 1983, Noma describió la presencia de canales selectivos a potasio que eran inhibidos por ATP intracelular (K_{ATP}), postulando que dichos canales serían los responsables del acortamiento del potencial de acción². La activación del K_{ATP} produce un acortamiento del potencial de acción y la hiperpolarización del músculo liso vascular.

Papel del canal K_{ATP} en la actividad eléctrica de la célula beta pancreática

En la célula beta en reposo la permeabilidad dominante es la debida al canal de potasio dependiente de ATP (K_{ATP})⁹. Se trata de un canal que se inhibe por ATP aplicado por la cara interna de la membrana. Ashcroft et al^{3,5} lo llamaron canal G porque su actividad disminuye cuando se aplica glucosa a células intactas. Este canal disminuye también su probabilidad de apertura en presencia de otros nutrientes como manosa, leucina, gliceraldehído y alfacetoisocaproato. Este grupo de sustancias poseen la característica común de metabolizarse y producir un aumento del ATP intracelular y todos ellos pertenecen a la categoría de iniciadores de la secreción de insulina. Lactato y arginina, que actúan como potenciadores de la secreción inducida por un iniciador, no afectan a este canal (aunque sí disminuyen la apertura del canal K_{Ca}). Se trata de un canal regulado metabólicamente cuyas propiedades lo convierten en

firme candidato al «sensor de glucosa» en las células beta pancreáticas y posiblemente en otras células como las hipotálamicas responsables de la sensación de hambre y de saciedad. Utilizando la configuración de *cell-attached* se ha podido comprobar que este canal se bloquea para concentraciones bastante bajas de glucosa (5 mM), por lo que se puede pensar que este canal contribuye sólo a una despolarización inicial de aproximadamente 5-10 mV y que no participaría en la respuesta oscilatoria. Para la génesis de ondas lentas se necesitaría de la participación de otro canal, posiblemente el canal por Ca^{+2} y voltaje (K_{Ca}) que funciona en el intervalo de concentraciones citosólicas de Ca^{+2} ^{10,11} y de potenciales de membrana que se darían en la respuesta oscilatoria, aunque la conducta oscilatoria puede también explicarse por la inactivación de un canal de K^+ .

Farmacología del canal K_{ATP}

Los canales iónicos como receptores farmacológicos

Los canales iónicos pueden considerarse como un tipo especial de efectores celulares. Están acoplados a una gran variedad de inputs informacionales y sirven para permear de forma eficiente y selectiva determinados iones (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Cl^-). El criterio de selectividad farmacológica es la base de sus aplicaciones terapéuticas y hace posible hablar de los canales iónicos como receptores farmacológicos. El canal K_{ATP} es bloqueado con baja especificidad por gran parte de los bloqueadores de canales de K^+ , como tetraetilamonio, quinina y quinidina pero, sin embargo, posee la capacidad mucho más específica de ser bloqueado por sulfonilureas.

Bloqueo por sulfonilureas

Se sabe desde los trabajos de Loubatieres que las sulfonilureas (tolbutamida, glibenclamida) son eficaces en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo II). Más recientemente, se pudo comprobar que las sulfonilureas bloqueaban el K_{ATP} ¹². El bloqueo de dicho canal induce de forma simultánea el aumento de $[Ca^{2+}]$ ^{13,14}. El canal de potasio dependiente de ATP, o un péptido asociado al mismo, se considera el sitio diana para el efecto de las sulfonilureas hipoglucemiantes. Tolbutamida y glibenclamida se unen a un receptor y «con-

gelan» el canal en su configuración cerrada. Esta propiedad permite utilizar dichos fármacos como marcadores del canal K_{ATP} (o de una proteína asociada al mismo) y representar un papel similar al de la TTX para el canal de Na^+ , la w -conotoxina y las dihidropirinas para determinadas subunidades de los canales de calcio y la apamina y la caribdotoxina para ciertos canales de potasio. En ausencia de glucosa las sulfonilureas son capaces de despolarizar la célula beta e iniciar la descarga continua de espigas y, por lo tanto, el aumento del $[Ca^{2+}]_i$. Es importante señalar que este canal posee una respuesta alterada a sulfonilureas (glibenclamida, tolbutamida) y quinina en ratones obesos e hiper glucémicos. Estos ratones, por otra parte, son sensibles a la apamina (un bloqueador del canal de K^+ activado por Ca^{2+} de baja conductancia que no afecta a los ratones normales). Esta puede ser una indicación de «dónde» buscar alteraciones en los trastornos en la secreción de insulina en algunas formas de diabetes¹⁵. En humanos el canal K_{ATP} posee idénticas propiedades en cuanto a conductancia, cinética, sensibilidad al ATP e inhibición por sulfonilureas.

Efecto de los activadores de canales de K^+

Este grupo de sustancias incluye el nicorandilo, minoxidilo, pinacidilo, cromakalino (BRL 34915) y RP 49356. La química y selectividad tisular ha sido revisada recientemente por Roberston y Steinberg¹⁶. La identificación del canal K_{ATP} en el músculo liso vascular ha abierto la posibilidad de explorar dichos compuestos en el control de la presión arterial. El pinacidilo fue desarrollado a mediados de los setenta por Leo Pahraceuticals a partir de una serie de tioalkilureas apreciándose su papel de vasodilatador potente, aunque no fue hasta 1987 cuando se le reconoció como un activador de canales de K^+ . Cromakalina y RP 49356 son muy distintos desde el punto de vista químico, sin embargo, su efecto farmacológico es indistinguible en músculo cardíaco y músculo liso vascular.

Los activadores del canal de K^+ son compuestos de baja especificidad. La cromakalina puede bloquear una corriente de K^+ basal en el músculo cardíaco. Más importante, cromakalina puede actuar sobre un canal de potasio activado por calcio en músculo liso vascular incorporado en bicapas lipídicas, pero cambiando la dependencia de voltaje del canal. Se desconoce el verdadero papel que in vivo desempeña esta inhibición.

TABLA II
APLICACIONES TERAPÉUTICAS
DE LOS MODULADORES DEL CANAL K_{ATP}

Sulfonilureas	Isquemia cardíaca y cerebral
	Secreción de insulina (diabetes tipo II)
	Arritmias de origen isquémico
Activadores	
	Angina
	Antiarrítmicos
	Asma
	SNC
	Antiepilépticos
	Antineurotoxinas
	Crecimiento capilar
	Hipertensión
	Síndrome de la vejiga irritable
	Síndrome del colon irritable
	Isquemia
	Fatiga muscular
Antiarrítmicos	
	Arritmia cardíaca

El mecanismo ha sido explorado en el músculo cardíaco. Existen suficientes evidencias experimentales que sugieren que esos agentes disminuyen la sensibilidad del canal por el ATP. Actúan desplazando la curva dosis-respuesta para la inhibición hacia la derecha, sin ninguna modificación en el coeficiente n de Hill de dicha curva. Esta demostración podría sugerir que los 2 agentes actúan sobre un sitio común. La evolución temporal de los procesos de apertura y cierre del K_{ATP} están alterados en presencia de activadores del canal de K^+ .

Aplicaciones terapéuticas de los moduladores del canal K_{ATP}

Existen pocas dudas acerca de la potencialidad terapéutica de la intervención farmacológica de los canales de K_{ATP} . La tabla II recoge un resumen de las aplicaciones terapéuticas de los agentes farmacológicos que modulan el canal K_{ATP} . Como puede comprobarse, abarcan desde la diabetes tipo II a la isquemia cerebral y la cardíaca, la hipertensión y la arritmia cardíaca. Existen otros campos en los que puede interesar su potencial terapéutico: la reacción entre el crecimiento capilar y los activadores del canal aún no se ha definido con exactitud. Las áreas adicionales de investigación que pueden resultar de importancia considerable incluyen al sistema inmune ya que la activación del canal

de K⁺ es un componente integral de la activación de los linfocitos B y T.

BIBLIOGRAFÍA

- Hille B. Ionic channels of excitable membranes. Inc., Sunderland: Sinauer Assoc. 1992.
- Noma A. ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle. *nature* 1983; 305: 147-148.
- Ashcroft FM. Adenosine 5'-triphosphate sensitive potassium channels. *Ann Rev Neurosci* 1988; 11: 97-118.
- Atwater I, Rojas E, Soria B. Biophysics of the Pancreatic B-cell, Nueva York: Plenum Press, 1986.
- Ashcroft FM, Harrison DE, Ashcroft SJH. Glucose induces closure of single potassium channels in isolated rat pancreatic cells. *Nature* 1984; 312: 446-448.
- Cook DL, Hales CN. Intracellular ATP directly blocks K⁺ channels in pancreatic B-cells. *Nature* 1984; 311: 271-273.
- Ashcroft FM, Harrison DE, Ashcroft SJH. Properties of single potassium channels modulated by glucose in rat pancreatic β -cells. *J Physiol* 1988; 400: 501-527.
- Ohno-Shosaku T, Zunkler BJ, Trube G. Dual effect of ATP on K⁺ currents of mouse pancreatic B-cells. *Pflügers Arch* 1987; 408: 133-138.
- Soria B, Chanson M, Giordano E, Bosco D, Meda P. Ionic channels in glucose responsive and unresponsive B-cells. *Diabetes* 1991; 40: 1.069-1.078.
- Valdeolmillos M, Santos RM, Contreras D, Soria B, Rosario LM. Glucose-induced oscillations of intracellular Ca²⁺ concentration resembling bursting electrical activity in single mouse islets of Langerhans. *FEBS Lett* 1989; 259: 19-23.
- Santos RM, Rosario LM, Nadal A, García-Sancho J, Soria B, Valdeolmillos M. Widespread synchronous [Ca²⁺]_i oscillations due to bursting electrical activity in single pancreatic islets. *Pflügers Arch* 1991; 418: 417-422.
- Ashford MLJ, Sturgess NC, Cook DL, Hales CN. K-channels in an insulin secreting cell line: effects of ATP and sulphonylureas. En: Atwater I, Rojas E, Soria B, editores. *Biophysics of the Pancreatic B-cell*. Nueva York: Plenum Press, 1986; 69-76.
- Valdeolmillos M, Nadal A, Contreras D, Soria B. The relationship between glucose-induced K(ATP) channel closure and the rise in [Ca²⁺]_i in single mouse pancreatic islet cells. *J Physiol* 1992; 455: 173-186.
- Valdeolmillos M, Nadal A, Soria B, García-Sancho J. Fluorescence digital image analysis of glucose-induced [Ca²⁺]_i oscillations in mouse pancreatic islet of Langerhans. *Diabetes* 1993; 42: 1.210-1.214.
- Soria B. *Physiology and Pathophysiology of the Islets of Langerhans*. Nueva York; Plenum Press, 1994. En prensa.
- Robertson DW, Steinberg MI. K⁺-channel openers: scientific applications and therapeutic promise. *J Med Chem* 1990; 33: 1.529-1.541.

DISCUSIÓN

J. LÓPEZ BARNEO: En relación con este canal regulado por ATP que, como usted ha comentado, es bastante ubicuo ¿hay alguna característica del que se expresa en célula beta que le haga distinto de otros canales regulados por ATP, como el del corazón o del músculo liso?

B. SORIA: En principio, las propiedades de conductancia y de rectificación del canal en célula beta y en músculo cardíaco son bastante parecidas. Recientemente se ha descrito uno en músculo liso que tiene una conductancia mucho mayor, es decir, la conductancia para estos canales en músculo liso y en célula beta pancreática está entre 50 y 60 pS para 140 mmol potasio en la pipeta, si vamos a concentraciones fisiológicas posiblemente esté alrededor de 25 pS, pero en el músculo liso se han descrito canales de hasta 130 pS. Por otra parte, la rectificación o el bloqueo del canal por ATP en el caso de la célula beta es Mg²⁺-ATP, y no ATP libre, mientras que en músculo

cardíaco parece que tanto el Mg²⁺-ATP como el ATP libre son capaces de bloquearlo.

A.G. GARCÍA: Clínicamente, la limitación que poseen muchos de estos fármacos es su escasa selectividad. De hecho, lo primero que se exploró de los activadores de canales de potasio es su efecto antiarrítmico, aunque su uso en esta indicación se ha desechado debido a la toxicidad y a su efecto arritmógeno. Sin embargo, al igual que ocurre con los canales de calcio, los canales de potasio muestran diferencias en los distintos tejidos.

C. GONZÁLEZ: ¿Podría haber alguna relación entre la regulación del flujo coronario y los canales de potasio sensibles a ATP?

B. SORIA: Sí, esa es una de las opciones que se han postulado. Hay quien opina que podría ser precisamente la caída de ATP y el aumento del ADP, AMP o adenosina, lo que podría regular este canal desde la cara intracelular. La regulación de este canal es bastante compleja y,

- por otra parte, presenta paradojas en el sentido de que la concentración de ATP dentro de las células es de 5 o 6 mmol mientras que la K_i del canal es 20, 50, 70 mmol, con lo cual lo primero que hay que explicar es a qué se debe esta diferencia tan notable. Existen varias líneas de explicación y una de ellas es el cociente ATP/ADP; el ADP se comporta más como activador del canal, y posiblemente las variaciones del cociente ATP/ADP tienen gradientes. El ATP se consume sobre todo en la zona de la membrana porque las bombas necesitan ATP, y allí donde se consume el ATP se está generando ADP. En la vecindad de la cara interna del canal, que es de lo que estamos hablando se produce una disminución de ATP y un aumento de ADP, lo que contribuye a la regulación.
- C. GONZÁLEZ: Pero eso sería a la inversa en la célula beta en la que necesitamos que se genere el ATP.
- B. SORIA: El mecanismo es básicamente el mismo. Lo que ocurre en la célula beta es que está en condiciones de ATP más basales, y el ATP sí que aumenta cuando se aportan nutrientes. Posiblemente la explicación del gradiente o del cociente ATP-ADP no sea suficiente; se ha hablado de un activador interno que nunca se ha caracterizado bien, de una sensibilidad distinta cuando uno separa el parche escindido de cuando está unido a todo el citosqueleto o que puede haber regulación por cofactores reducidos. En realidad, la pregunta de cómo se regula el canal continúa abierta.
- M. HURLÉ: Querría saber si estos canales pueden ser modulados directamente a través de proteínas G y qué sistemas de neurotransmisión podrían estar implicados.
- B. SORIA: Hay al menos 4 o 5 sustancias, no me atrevo a decir neurotransmisores, somatostatina, galanina o posiblemente el CGRP, que parece ser que abren el canal a través de un mecanismo de proteína G, es decir que, aparte de la acción directa del ATP a nivel interno al menos para galanina y somatostatina existen bastantes evidencias que el mecanismo de acoplamiento es una proteína G.
- M. HURLÉ: ¿Por qué muchas veces nos encontramos con discrepancias entre los estudios electrofisiológicos, donde quizá no se pueden manipular con sulfonilureas las acciones de un determinado fármaco o neurotransmisor cuando, por el contrario, algunos estudios funcionales ponen de manifiesto con facilidad este tipo de interacciones? ¿Hasta qué punto cuando en un estudio funcional observamos una interacción de este tipo podemos deducir que un determinado canal está modulado por un fármaco o sistema de neurotransmisión concretos?
- B. SORIA: En el preparado in vitro, y cuando sólo se estudia el canal, de alguna forma es fácil interpretar los resultados. En el animal entero esto no es así ya que cuando un canal está en múltiples localizaciones el problema es precisar en qué condiciones se encuentra cada territorio diana para ese fármaco.
- C. MONTIEL: ¿Las células beta disparan ante el estímulo de glucosa de forma sincrónica, o hay células que son refractarias a la glucosa en un momento dado?
- B. SORIA: En realidad algunas de las imágenes que he mostrado son del islote entero, no son de célula única, y hay por lo menos un par de trabajos que exploran específicamente la sincronía. Hasta donde sabemos es un fenómeno bastante sincrónico en todo el islote y esta sincronía de alguna forma está reflejando que todas las células están contestando y pensamos que el hecho de que las células beta estén organizadas en islote y no dispersas aisladamente tiene que ver precisamente con esta selección por parte de las células más activas para secretar de las que están menos activas para secretar. Entonces, el islote se convierte en un mecanismo de alta eficacia para la secreción de insulina.
- J. TAMARGO: Quisiera referirme a los activadores del canal de potasio. Estoy absolutamente de acuerdo con lo que ha dicho el Dr. Soria con respecto a miocardio y con respecto a célula beta; sin embargo, esto es un ejemplo de cómo algo que tiene un gran interés académico carece de aplicación desde el punto de vista clínico. Nadie ha comercializado ninguno de estos productos, ni creo que los comercialice en los próximos años, por dos motivos; primero, porque un aumento marcado de la conductancia del potasio acorta mucho la duración del potencial de acción y produce arritmias; y segundo, porque la reducción de la presión arterial se obtiene a costa de un efecto muy rápido y muy brusco que activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el tono simpático, lo cual obliga a añadir un bloqueador beta, además de que producen retención hidrosalina.